

## 革新的医薬品の開発環境整備を目指したレギュラトリーサイエンス研究

川西徹

### Regulatory science promoting improvement in developing environment of innovative drugs

Toru Kawanishi

Importance of regulatory science in development of innovative drugs is pointed out by the Council for Science and Technology Policy in the Cabinet Office, and the pharmaceuticals-related divisions in the NIHS have begun the regulatory science research for promoting improvement in developing environment of innovative drugs since 2012. Nano-medicines, fully engineered protein drugs, nucleic acid drugs, and gene therapy drugs have been selected as innovative drugs, and the point-to-consider documents for evaluating mainly quality and non-clinical safety of these drugs will be developed. In addition, the conditions for the first-in-human trial will be also proposed, especially from the standpoints of quality and non-clinical safety evaluation.

Keywords: Nano-medicine, Nucleic acid drug, fully engineered protein drug, gene therapy drug

#### 1. はじめに —革新的医薬品のレギュラトリーサイエンス (RS) 研究の必要性—

医薬品、医療機器は(1)生命に直接関わる；(2)多くの国で公的医療保険制度により費用負担される公的な性格を有する；(3)それゆえ厳しい規制下にあり、承認基準および市販後においても監視が厳格 という特殊な工業製品である。そのため、近年開発経費の高騰が著しく、新薬の開発が困難になっていることが世界的に指摘されている。一方我が国における医薬品開発環境の問題として、アカデミア等における創薬関連の基礎研究レベルは高く医薬品等のシーズは数多く発見されているにもかかわらず、それに見合った日本発の新薬の開発例が少ないこと、さらに医薬品、医療機器の実用化のスピードが欧米に比べて遅く、欧米で承認されていても我国での承認が遅い、いわゆるドラッグラグ、デバイスラグが問題となっている。このような我が国における医薬品の製品化のスピードの遅さの主要な原因の一つとして、製品化及び承認申請・審査の過程のシステム整備が不十分であることが指摘されている。

この状況を打開するために、日本発の医薬品、医療機器、さらに再生医療製品の開発を効率的・効果的に行うためのRS研究を充実・強化し、革新的医療技術の適切な評価、根拠に基づいた審査指針や基準策定等の作成の推進が、“第4期科学技術基本計画（平成23年8月）”および“科学技術イノベーション総合戦略～新次元日本創造への挑戦～（平成25年6月7日）”等において科学技術政策の最重要課題の一つとしてあげられている。

この施策を実現するため、国立医薬品食品衛生研究所では、平成24年度から以下の革新的医薬品、医療機器、および再生医療製品の評価技術開発研究への取り組みを開始している。そこで本稿では、革新的医薬品の評価技術開発研究に絞って、国立衛研における具体的な取組の目的、および成果目標をまとめる。

#### 2. 国立医薬品食品衛生研究所における“革新的医薬品の開発環境整備を目指したRS研究”とは

##### (1) 革新的医薬品とは

“第4期科学技術基本計画”あるいは“科学技術イノベーション総合戦略～新次元日本創造への挑戦～”において、「革新的医療技術の研究開発・実用化の推進及び評価手法の確立」が対象とする国立衛研がかかわる「革新的医療技術」としては、まず再生医療製品あるいは医療機器があげられるだろう。それでは、国立衛研が関わる革新的医薬品については、どのような医薬品が対象と

To whom correspondence should be addressed to  
Toru Kawanishi; Director of National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: +81-3-3700-1141 ext. 200; Fax: +81-3-3700-1340; E-mail: kawanish@nihs.go.jp

なるかを考えてみたい。

医薬品を分類する方法は複数ある。例えば抗腫瘍薬、抗菌剤、心不全治療薬、抗炎症薬、抗リウマチ薬、抗不安薬といった分類は適用対象疾患を基準にした分類である。このような分類に基づけば、革新的医薬品とは現在治療困難な疾病の治療薬といえるだろう。例としてあげると、難治性腫瘍に対する抗がん剤、アルツハイマー治療薬、膠原病治療薬、潰瘍性大腸炎治療薬等々が浮かぶ。一方、医薬品を有効成分の由来や品質特性から分類すると、革新的医薬品としては核酸医薬品、一部のペプチド性医薬品、高度改変タンパク質性医薬品などがあげられ、さらには先端的な製剤技術を利用し標的性や生体内安定性を調節したナノドラッグデリバリー（DDS）製剤、遺伝子治療用医薬品なども革新的医薬品としてあげられるだろう。

医薬品の三つの要素である品質、有効性、安全性の評価のうち、有効性評価については治療対象とする疾患に応じた対応が妥当であるが、臨床有効性評価、臨床安全性評価については主に医薬品医療機器総合機構がその任にあっている。一方国立医薬品食品衛生研究所の起源は明治時代の輸入医薬品の品質検査を目的とした東京司薬場にあり、以来時代の変遷にともないその機能は強化されているが、国立衛研の医薬品部門における今に至るまでの終始一貫した機能は品質管理試験およびそのための評価法開発である。したがって国立衛研としては医薬品を業務として扱う場合、品質に基づく分類が妥当と考えられる。その上で所内各部にとっての革新的医薬品の例としては、化学合成医薬品製剤を主な所掌対象としている薬品部では機能性製剤、特にナノ技術応用製剤やDDS製剤が考えられる。タンパク質性医薬品を主な所掌対象としている生物薬品部では、生体由来機能性タンパク質をさらに改変して機能を調節あるいは追加したような高度改変タンパク質製剤、あるいは治療用ペプチドワクチンも対象と考えられる。遺伝子細胞医薬部においては、遺伝子治療用医薬品、核酸医薬品があげられる。さらにコンパニオン診断薬を含む新しい診断薬については遺伝子細胞医薬部と医薬安全科学部にその基盤がある。

## (2) 革新的医薬品のRS研究とは

以上あげたような新しいタイプの医薬品の多くは、従来主に米国あるいは欧州のアカデミア、あるいはアカデミアから発展した創薬ベンチャーがシーズを発見し、次に欧米の製薬企業がこれら創薬ベンチャー等とアライアンスを組むことで新薬シーズとして取り込み、基本的な品質、安全性等の確認を行った後、規制当局に臨床試験の申請を行い試験を実施、臨床有効性、安全性を確認す

る。臨床試験と同時に製造方法および製造管理方法を確立し、これらデータ等を申請書類としてまとめて承認申請を行い、承認後市販されるケースが多い。このような場合、米国食品医薬品庁（FDA）は開発者からの相談を早期から受け、臨床試験を行うに際してもIND（新薬臨床試験実施）申請制度のもとで開発企業と密接な情報交換をおこなっているようである。さらに承認申請が近づくと、新しいタイプの医薬品開発に関するガイダンス、あるいはガイダンスまでにいたらない内容のものは開発者向けに“Point-to-Consider（開発に際して考慮すべきポイント）”等として文書にまとめ、ドラフトを公表、その間公聴会等を行ってさらに意見交換を継続し、最終化させて承認に先立って規制当局としての考えを公表することが多い。このような文書はドラフトのまま終わることもあるが、公表文書をもとにした意見交換によって、開発者と規制当局との対立しがちなポイントを、第三者の意見も交えながら透明性をもって整理することが可能となり、開発のスピードアップに結びつく。このようなメカニズムの存在は、過去多くの革新的医薬品の開発、実用化、承認において米国が先行する大きな理由の一つとなっている。一方、近年欧州医薬品庁（EMA）も積極的に革新的医薬品の規制関連文書の整備を行っており、最近ではガイダンスという名称ではなく、まずは「開発にあたって考慮すべきポイント」について、形式および内容が柔軟な“Reflection Paper”としてまとめ、さらにその後の経験を加味して規制ガイダンスとして進化させるという方式をとっており、欧州における革新的医薬品開発の活発化に結びついているようである。一方我が国においては、新しいタイプの革新的医薬品を世界に先駆けて我が国で承認した例は少なく、多くのケースでは、欧米で既承認の医薬品を日本で承認申請されるタイミングになると、欧米における規制ガイダンス等を参考にして規制の方針を議論、場合によって厚労省からの通知等としてガイダンス化することが行われてきた。

しかし世界に先駆けた日本での革新的医薬品開発という国の施策を成功させるためには、まずは日本での開発が円滑に進むことを可能にする環境の整備が必要であり、規制面からみると、米国FDAや欧州EMAが行っているような、早期の規制関連文書の作成を通じた「開発者が開発にあたって考慮すべきポイント」の整理が必要になってくる。特に、世界に先駆けた日本での開発を成功させるためには、従来経験することがほとんどなかった我が国での初回臨床試験を行うことが必要となる。即ち、従来臨床試験がやりにくいと言われてきた我が国において、これら革新的医薬品に関して「ヒト初回臨床試験の実施可能な条件」についての合意形成を行うことが

重要となる。一方、我が国で公表されている医薬品規制関係のガイダンス等の文書は、一部を除いて、内容的には医薬品承認申請準備段階以降を扱った物が多い。そのような意味で、世界に先駆けて革新的医薬品を実用化するには、我が国では経験や実績の少ない、製品に応じた初回臨床試験に入る条件、あるいは臨床試験の段階に応じた臨床評価の基準の整理が特に重要となる。

### (3) 国立衛研における革新的医薬品のRS研究

世界に先駆け革新的医薬品の臨床応用を実現する上でRS研究のポイントは以上のように考えられるが、その中で国立衛研が担うべき内容を考察する。(1)に触れたように国立衛研は創設当初より国立試験研究機関として一環して医薬品品質管理を担ってきており(ワクチン、血液製剤、抗生物質は国立感染症研究所)、革新的医薬品についても品質管理の要件については、国立衛研が担うべきものである。さらに医薬品の非臨床安全性評価の要件についても、国立衛研安全性生物試験研究センター各部は取りまとめ役を果たしてきており、革新的医薬品についても変わりはないと考えられる。加えて革新的医薬品の開発環境整備の上で重要な「ヒト初回臨床試験の実施可能な条件」のとりまとめについては、その主要な要素である品質評価、および非臨床薬理評価、非臨床安全性評価については各部門に専門家が揃っている。

革新的医薬品としては、今後生体由来物質に類似する高分子物質を有効成分とする製剤が多く開発されることが予想される。これらの医薬品においては品質評価においても生物学的特性の解析が重要になる。また革新的医薬品としてヒト特異的生物作用を有する有効成分の製剤が増えることが予想され、非臨床評価においても種差を克服できる試験法開発が必要となり、国立衛研の医薬品品質関係部および安全性生物試験研究センター各部にとって、新しい領域のRS研究として研究展開をはかるべきテーマと言える。

## 3. 核酸医薬品、ペプチド性医薬品、高度改変タンパク質性医薬品、ナノDDS製剤の品質、非臨床評価に係わるRS研究について

### (1) 既存の規制ガイダンスに関する考察

以下、具体的に、核酸医薬品、ペプチド性医薬品、高度改変タンパク質性医薬品、ナノDDS製剤について、これらの医薬品を適用対象としている品質、非臨床安全性評価に関する既存のガイダンスを整理するとともに、今後必要とされるガイダンス等について考察する。我が国において新有効成分医薬品の承認申請において参照すべき規制文書としては、現在では日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH)国際調和ガイダンス群が第一にあげ

られる。品質面では化学合成医薬品については、ICH-Q6Aが規格および試験法の設定、ICH-Q3シリーズが不純物(残留溶媒を含む)評価、ICH-Q1シリーズが安定性評価、ICH-Q4Bが薬局方の主要な品質一般試験法、ICH-Q2が分析法バリデーションを扱い、原薬GMPを扱ったICH-Q7を含めて、開発時あるいは承認申請に当たって必要な品質面の要件の基準が示されている。ただし、これら化学合成医薬品品質ガイダンスの適用対象をみると、ICH-Q6Aでは小分子量化学合成ペプチドは適用可能とされているが、高分子量のペプチド、ポリペプチド、オリゴヌクレオチドは適用対象から外されている。これはこれら生体成分と同様かあるいは類似した有効成分の医薬品では、高次構造への配慮や生物学的特性評価が品質評価においても必要なケースが考えられることによるのだろう。またペプチド、オリゴヌクレオチドはICH-Q3シリーズの適用対象から外されているが、これらの高分子物質は構造によっては極めて特異性の高い作用を示す可能性があり、小分子量の化学物質と同じ原則では不純物の安全性評価が困難なケースがあることを反映している。このように、核酸医薬品やペプチド性医薬品の多くは、化学合成で製造されるものが多いとはいえ、既存の化学合成医薬品品質ガイダンスとは別途の配慮が必要とみなされる。またICH-Sシリーズとして整備されている非臨床ガイダンス群は、上記医薬品や製剤の非臨床評価においても基本となるものの、種特異的作用を示すような有効成分の医薬品などでは、小分子化学合成医薬品を対象とした安全性評価法の原則では毒性予測には不十分である場合が想定される。

一方核酸医薬品やペプチド性医薬品の有効成分は比較的分子量が大きく、物質的にも生体成分と共通しており、タンパク質性医薬品を中心とした生物製品の評価ガイダンスをベースにするという考えもあるかもしれない。しかし、生物製品の品質ガイダンスであるICH-Q5シリーズおよびICH-Q6Bでも、合成ペプチド及びポリペプチドやDNAを成分とする医薬品は適用対象から外されている。この点については、バイオテクノロジーを用いて製造した医薬品独特の製造方法に関わる配慮(遺伝子発現構成体(ICH-Q5B)や細胞基質の評価(ICH-Q5D)、ウイルス安全性評価(ICH-Q5A)等)は不要であるのに対して、有効成分の特性解析という点ではICH-Q6Bの原則については適用可能な部分はある。一方バイオテクノロジー応用医薬品の安全性評価ガイダンスであるICH-S6については化学合成ペプチド製剤あるいはオリゴペプチド製剤についても適用対象とされている。ただしICH-S6ガイダンスは個別の製品特性に応じた安全性評価の必要性を強調しており、個別の追加的な配慮が必要となる。

このように化学合成された分子量が比較的大きい核酸医薬品、あるいはペプチド性医薬品を適用対象とした品質面での規制ガイダンスはなく、今現在は規制に当たっては個別の製品ごとの判断にゆだねられている状況にある。特に核酸医薬品については承認された製品はまだ少なく、世界を見渡しても品質評価にあたっての基本的要件をまとめた文書はみあたらない。また非臨床安全性評価では、これら製剤特有の評価についてまで整理されていない。したがって、これら先端的医薬品の開発環境を整備するという意味からも、製品特性に応じた医薬品の品質評価、非臨床安全性評価の要件の整理をレギュラトリーサイエンスの課題として取り上げる意義は大きい。即ちこれらの医薬品の開発経験者と規制関係者が開発段階から情報交換を行い、開発に際して考慮が必要な要件を随時まとめてゆくことは、これら医薬品の臨床応用を早期に実現する上でも大きな推進力となる。

## (2) 各医薬品に関する評価に関する考察

ペプチド性医薬品の品質評価は、(1)有効成分の生物作用がアミノ酸一次構造で一義的に決定されるのか、あるいはタンパク質性医薬品と同様に生物作用が異なるような複数の高次構造を持ちうるのか、(2)生体内で特別な生物作用を発現するような構造の有無、(3)有効成分および不純物の生物作用の種特異性の有無、および動物を用いた非臨床試験のヒト作用の予測性の有無、(4)免疫原性の有無、等の特性の違いによって、整理されると思われる。

一方核酸医薬品(=オリゴヌクレオチド医薬品)の品質評価においては、アンチセンス、リボザイム、デコイ、siRNA、アプタマー等、その作用メカニズムに応じた配慮が品質評価においても必要になると思われる。それぞれの製品群において製造工程中で生成する可能性のある不純物の整理、さらにその中で特異な生物作用を持つ可能性がある不純物の可能性への配慮、特にアプタマーなど高い標的特異性をもたせた医薬品については、ヒト型タンパク質性医薬品同様にヒト細胞系を用いた生物学的特性解析が品質評価においても重要になるだろう。また核酸医薬品の多くは、臨床応用に際してはDDS製剤化が必要となり、DDS製剤としての品質評価も必要となる。

高度改変タンパク質性医薬品(生体由来タンパク質に限りなく近い製品として開発した旧来の組換え医薬品ではなく、積極的に構造を改変して生体由来のタンパク質と異なる生物学的特性をもたせた医薬品)の品質評価の場合は、ICH-Q5A, Q5B, Q5C, Q5D, Q5E および Q6B, 安全性評価ではICH-S6はそのまま有用なガイダンスとなりえる。しかし品質評価においても安全性評価

においても、製品の特性に応じて付加的に配慮すべきポイントは少なくない。さらにヒト特異的な生物作用をもつ製品について、ヒト細胞を用いた評価系の開発・確立やヒト作用を予測する上で有用なモデル動物系の開発といった、非臨床試験での評価法や試験法について、より具体的な整理が必要になることが予想される。

ナノDDS製剤の場合は、どのような課題があるだろうか? これら製剤については、今後材料面で新しい製品が出現することが予想され、ケースバリエーションの対応が望まれる。とはいえ、これらの製剤の多くは、安定性を含めた有効成分の生体内動態(細胞内の微細動態を含めて)を調節することにより、薬理作用に選択性を持たせるとともに、毒性を抑えるために設計されたものである。したがって、論点は生体内動態の評価がキーとなり、品質的には生体内動態に関わる製剤特性の特定、さらには当該製剤特性の評価法、および製造方法と製剤特性との関係の解析が重要となる。また有効性、安全性との観点からは、生体内動態と有効性、安全性との関係の解析技術がRS研究の課題として浮かび上がるものと思われる。

## (3) ヒト初回試験に先立ち考慮すべきポイント

ヒト初回試験に先立って考慮すべきポイントについては、既存の医薬品についてはICH-M4ガイダンスで整理された上、我が国でも「医薬品開発におけるヒト初回投与試験の安全性を確保するためのガイダンス」(厚生労働省医薬品食品局審査管理課長、薬食審発0402第1号、平成24年4月2日)が発出され、整備が進んだ。後者の通知はタンパク質性医薬品については、新しいタイプまでも考慮したものとなっているものの、カバー可能な範囲は、基本的には既存のタイプの医薬品である。したがって、今後開発が行われる核酸医薬品、ペプチド性医薬品、ナノDDS製剤等においては、それぞれの特性に応じて配慮すべきポイントの整理は重要で、世界に先立ち我が国で革新的医薬品を生み出す上でキーとなる事項であり、国立衛研におけるRS研究のメインテーマとなるべき事項といえる。

## 4. おわりに

以上、革新的医薬品の開発環境整備を目指したレギュラトリーサイエンスの目的、および成果目標についてまとめた。平成24年度から医薬品部門を中心にして開始しているプロジェクトは、

- (1) ナノテクノロジー応用DDS製剤(ナノDDS製剤)(溶解性やバイオアベイラビリティの向上や疾患組織への特異的(標的性)薬物送達を目的として、ナノメートルサイズの小胞に薬物を結合・内包した製剤)

(2) 改変タンパク質製剤（特に改変抗体医薬品）：（治療目的にあわせて天然の生理活性タンパク質を改変設計し、製造したバイオ医薬品）

(3) 核酸医薬品

(4) 遺伝子治療用医薬品

を検討対象としており、以下の視点からこれら医薬品の評価技術開発研究を、三年計画で開始している（図1）。

(1) 革新的医薬品のヒト初回臨床試験（FIH）の実施にあたっての条件（品質および安全性の確認）の明確化

とその手法の開発

(2) 革新的医薬品候補について、医療における有用性・安全性を確認、確保するための評価法の開発、及びその標準化

(3) 革新的医薬品を承認申請するにあたって考慮すべき要件の明確化、及び基準の作成。

これらの研究結果については順次報告書等にまとめ公表する予定である。

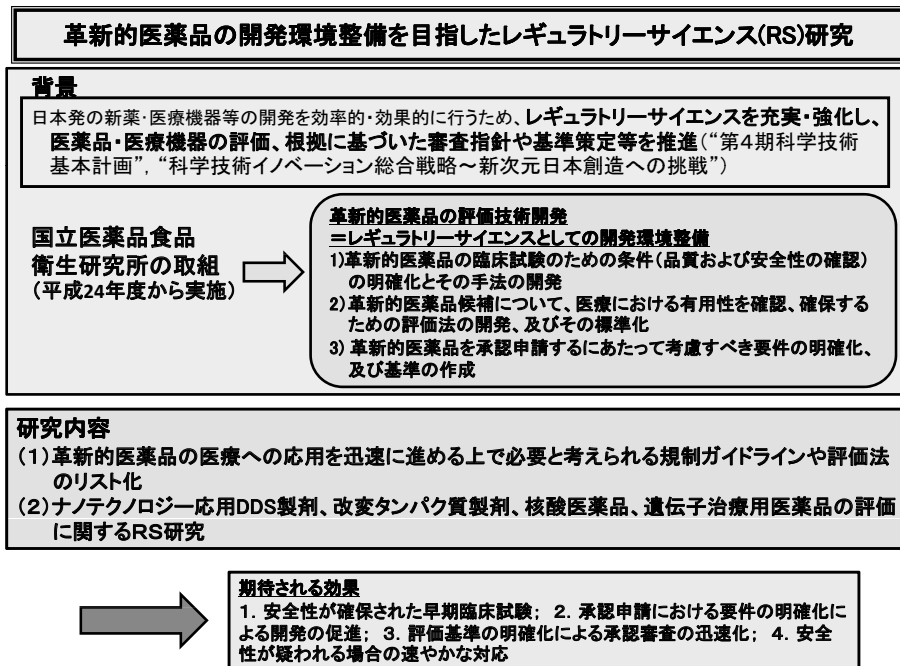


図1 革新的医薬品の開発環境整備を目指したレギュラトリーサイエンス研究